

И. В. Поздеев,  
*Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия*

## **ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ В ПРОЦЕССЕ ПРОИЗВОДСТВА АФС «ЛАМИВУДИН-ЗТС» НА ПРЕДПРИЯТИИ «ФАРМОСЛАВЛЬ» КОМПАНИИ «Р-ФАРМ»**

The article is about emissions of Research and Production Factory owned by «R-Pharm» company. General information about ЗТС production, method of its purification, the waste water composition is described as well.

Сегодня вопросам воздействия фармацевтической промышленности на окружающую среду в публичном пространстве уделяется незаслуженно мало внимания, а вызовов в этой сфере сейчас достаточно много как на мировом, так и на локальном уровне. Рост фармацевтического рынка, в том числе и в России, создает экологические проблемы как на самих предприятиях, так и в окружающей среде [1].

Одним из лидеров в Российской Федерации по производству противовирусных активных фармацевтических субстанций и лекарственных средств является компания «Р-Фарм», владеющая производствами в Ярославской, Московской, Новосибирской областях, Азербайджане и ФРГ [2].

В статье описываются выбросы и влияние на окружающую среду научно-производственного комплекса «Фармославль», расположенного в г. Ростов Ярославской области и специализирующегося на выпуске активных фармацевтических субстанций, в частности АФС «Ламивудин-ЗТС».

Ламивудин (4-амино-1-[(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-2(1*H*)-пиримидин-2(1*H*)-он) является противовирусным препаратом класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), применяемым в составе комбинированной антиретровирусной терапии, активным в отношении ВИЧ первого и второго типов, а также гепатита В.

Метод производства, реализованный на предприятии «Фармославль» характеризуется восстановлением ментолового эфира 5(*S*)-цитозин-1-ил-[1,3]оксатиолан-2(*R*)-карбоновой кислоты водным раствором боргидрида натрия и гидроксида натрия в присутствии гидроортофосфата калия в качестве буфера.

Растворителем является ректификованный этиловый спирт. Основная стадия получения Ламивудина изображена на схеме. Данный выбор реагентов позволяет получать изомерно чистый Ламивудин. [3]

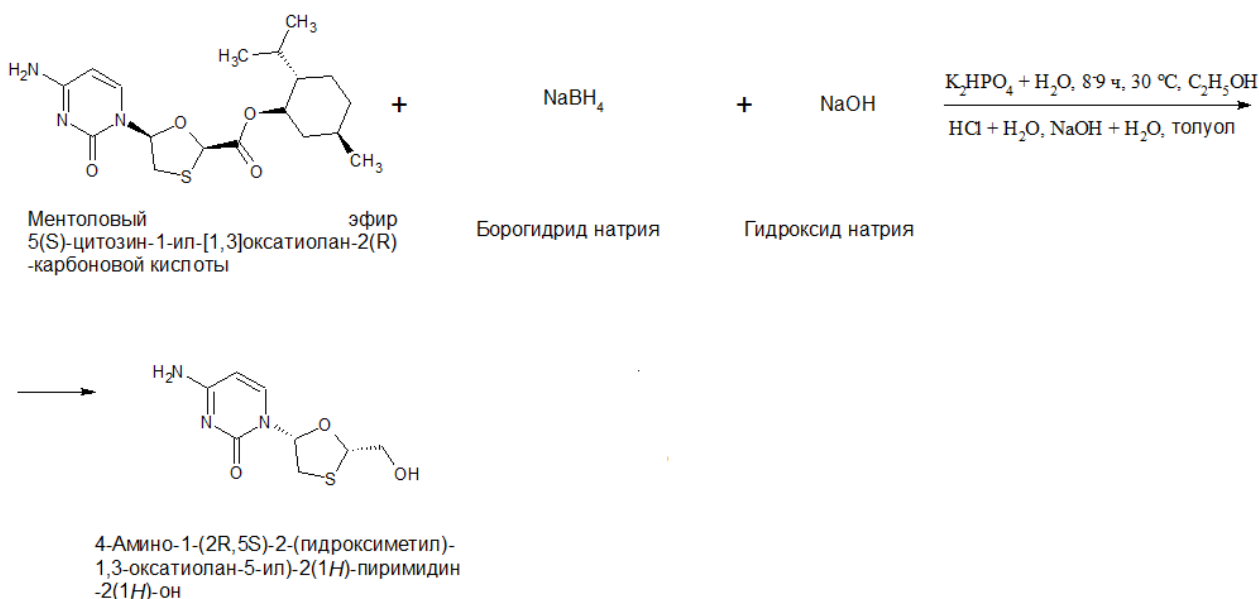


Рис. Основная стадия получения Ламивудина (схема)

Для достижения массовой доли основного вещества не менее 99,5 % получают 4-амино-1-[(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-2(1H)-пиримидин-2(1H)-она салицилат взаимодействием 4-амино-1-[(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-2(1H)-пиримидин-2(1H)-она с салициловой кислотой и восстанавливают триэтиламино до ламивудина. Данную операцию повторяют дважды, очищают продукт активированным углем и отправляют на фасовку и упаковку.

В описанном технологическом процессе полностью отсутствуют вредные вещества, выбрасываемые в атмосферу.

Сточные воды производства Ламивудина включают в себя промывные воды со стадий подготовки очищенной воды и технологической одежды, воду после подготовки производственных помещений и общие производственные стоки. В составе данных стоков присутствует вода с остатками моющих средств и дезинфицирующих растворов. Стоки контролируются один раз в месяц в соответствии СанПиН 2.1.5.980-00 на содержание взвешенных веществ, pH, растворимые формы железа, аммоний-ионы, БПК полн., хлориды, сульфаты,

$\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{6+}$ , алкилсульфонат натрия (СПАВ), медь, цинк, нефтепродукты. Сточные воды производства сбрасываются непосредственно в коллектор городской канализации без предварительной очистки.

Жидкие отходы производства получают практически на каждой стадии производства. В таблице представлены виды и характеристика жидких отходов производства.

Таблица

Жидкие отходы производства АФС «Ламивудин-ЗТС» [4]

Наименование отходов	Способ складирования	Количество отходов на единицу конечного продукта производства	Химический состав, % масс.
Стадия 1			
Водный слой после разделения	Пластиковая емкость	21,208	Вода 89,1 %, метаборат натрия 4,6 %, фосфат натрия 3,2 %, этиловый спирт 1,7 %, фосфат калия 1,4 %
Отгон этилового спирта	Пластиковая емкость	17,449	Этиловый спирт 99,9 %
Органический слой после экстракции	Пластиковая емкость	14,996	Толуол 78,4 %, этиловый спирт 12,9 %, ментол 8,7 %
Водный слой после экстракции и промывки	Пластиковая емкость	29,043	Вода 91,3 %, хлорид натрия 2,2 %, толуол 6,5 %
Смыв ацетона	Пластиковая емкость	61,132	Ацетон 97,94 %, толуол 1,26 %, примеси 0,81 %
Смыв воды	Пластиковая емкость	237,999	Вода 99,4 %, примеси 0,6 %
Стадия 2			
Фильтрат и промывной фильтрат	Пластиковая емкость	19,447	Этилацетат 91,1 %, вода 4,6 %, триэтиламмонийная соль салициловой кислоты 3,2 %, примеси 1,1 %
Смыв ацетона	Пластиковая емкость	62,418	Ацетон 97,46 %, этилацетат 0,39 %, примеси 2,16 %
Смыв воды	Пластиковая емкость	237,109	Вода 99,64 %, ацетон 0,16 %, неорганические примеси 0,21 %

Стадия 3			
Фильтрат и промывной фильтрат	Пластиковая емкость	25,460	Вода 96,3 %, 4-амино-1-[(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)]-2(1H)-пиримидин-2(1H)-он салицилат 2,2 %, примеси 1,5 %
Смыв ацетона	Пластиковая емкость	62,414	Ацетон 97,46 %, примеси 0,38 %, 4-амино-1-[(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)]-2(1H)-пиримидин-2(1H)-он салицилат 2,16 %
Смыв воды	Пластиковая емкость	237,095	Вода 99,64 %, ацетон 0,16 %, неорганические соли 0,21 %
Стадия 4			
Фильтрат и промывной фильтрат	Пластиковая емкость	15,251	Этилацетат 98,49 %, вода 1,43 %, триэтиламмонийная соль салициловой кислоты 0,05 %, примеси 0,03 %
Смыв ацетона	Пластиковая емкость	62,410	Ацетон 97,46 %, этилацетат 0,39 %, примеси 2,16 %
Смыв воды	Пластиковая емкость	237,078	Вода 99,64 %, ацетон 0,16 %, неорганические примеси 0,21 %
Стадия 5			
Осадок на фильтре после фильтрования	Пластиковый контейнер	0,099	Уголь после фильтрования 99,9 %, примеси 0,1 %
Отгон этилового спирта	Пластиковая емкость	12,484	Этиловый спирт 99,9 %
Фильтрат и промывной фильтрат	Пластиковая емкость	9,457	Этиловый спирт 98,96 %, ламивудин 0,84 %, примеси 0,2 %
Смыв ацетона	Пластиковая емкость	62,420	Ацетон 98,76 %, спирт этиловый 1,14 %, примеси 0,1 %
Смыв воды	Пластиковая емкость	237,115	Вода 99,64 %, ацетон 0,16 %, неорганические примеси 0,2 %

Все отходы, перечисленные в таблице, не перерабатываются на производстве, а отправляются на предприятия-партнёры завода.

По данным таблицы можно сделать вывод, что преобладающими жидкими отходами являются вода и органические растворители, а именно этиловый спирт, ацетон, этилацетат и толуол. Основная масса жидких отходов генерируется в процессе промывки реакционной массы и технологических аппаратов.

Регенерация органических растворителей и очистка воды являются типичными процессами для предприятий химической и фармацевтической промышленности. Основным затруднением является переработка растворов специфических соединений, таких как, например, 4-амино-1-[(2*R*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил)]-2(1*H*)-пиримидин-2(1*H*)-он салицилат. Разделение, переработка (утилизация) данных органических соединений требует дальнейшего изучения.

Твердые отходы производства практически не генерируются в процессе производства за исключением пыли целевого продукта, появляющейся в процессе отсева и фасовки. Ее собирают и отправляют на утилизацию.

Таким образом, производство АФС «Ламивудин-3ТС» не оказывает значительного негативного влияния на окружающую среду. Состав сточных вод соответствует установленным нормативным требованиям, твердые и жидкие отходы производства регенерируются или утилизируются в соответствии с нормами законодательства Российской Федерации. Научно-производственный комплекс «Фармославль» соответствует стандартам производства GMP, что обязывает бережно относиться к окружающей среде и правильно утилизировать все отходы производства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Окружающая среда и фармпроизводство. Ключевые вопросы [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmapharm.ru/stati/okrugayushhaya-sreda-i-farmproizvodstvo-klyuchevye-voprosy/> (дата обращения 07.04.2021).
2. Р-ФАРМ. Инновационные технологии здоровья [Электронный ресурс]. URL: <https://www.r-pharm.com/ru> (дата обращения 08.04.2021)
3. Поздеев, И. В. Производство препарата «Ламивудин». [Текст]: выпускная квалификационная работа: 18.03.01 21.20.10.194 08: защищена 19.06.2020 / Поздеев Игнат Владимирович. — Екатеринбург, 2020. — 166 с.
4. Технологические регламент производства АФС «Ламивудин». // Ярославль: ЗАО «Фармославль», 2013. — 191 с.